Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Schneider

Methodische Untersuchungen über die Penetrationsgeschwindigkeit lokal aufgetragener Corticosteroide an der menschlichen Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kuno Weise
aus Tübingen

1974

75 42

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0041

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Schneider

Methodische Untersuchungen über die Penetrationsgeschwindigkeit lokal aufgetragener Corticosteroide an der menschlichen Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kuno Weise
aus Tübingen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. U. Feine

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Tronnier

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung	6
III.	Methodik-Versuchsverlauf	8
IV.	Auswertung der Ergebnisse	16
	A. Abdeckeffekt der Grundlage	16
	B. Ergebnisse der Versuche	17
	1. Mittelwerte der reinen Vasokonstriktion	17
	2. Mittelwerte der reinen Entzündungshemmung	17
	C. Ergebnisse der Hauptversuche	20
	1. Mittelwerte der reinen Vasokonstriktion	20
	2. Mittelwerte der errechneten Entzündungshemmung	20
	a) Decoderm I	21
	b) Decoderm II	22
	c) Betnesol	23
V.	Zusammenfassung und Diskussion	27
VI.	Literaturverzeichnis	32

I. Einleitung

Die Bedeutung der lokalen Therapie mit corticoidhaltigen Externa bedarf keiner Erläuterung angesichts der zahlreichen Arbeiten über Wirkungsweise, Wirkungsort sowie Wirkungsdauer dieser Präparate. Zur Prüfung ihrer Wirksamkeit benützt man das sogenannte Entzündungsmodell (1) nach der Methode von HAXTHAUSEN (2), ohne jedoch die Allergene mit Hilfe der Elektrophorese auf die Haut aufzutragen. Insbesondere Personen mit geeigneter epidermaler Sensibilisierung (z.B. Chrom, Kobalt, Nickel) scheinen für die Versuche geeignet, wie auch HAENSCH (3), in seiner Arbeit betont. Die Grundstruktur aller klinisch wirksamen antiinflammatorischen Steroide ist die Δ^4-Pregnen-11-ß-ol-3,20-dion Struktur mit 2 oder mehreren Substituenten. Durch 1-2-Dehydrierung wie beim Prednisolon erreichte man höhere therapeutische Wirksamkeit. Weitere Verbesserungen gelangen durch zusätzliche Substituierung an den Stellungen 6,9,16,17 und 21, so bei den Prednisolonabkömmlingen Triamcinolon, Fluocinolon, Dexamethason und 6-methyl-Prednisolon (4). Hierbei dienten zunächst die Halogene insbesondere Fluor, sowie später auch die Methylgruppen als Substituent.
Durch das Entzündungsmodell gelingt auch die Aufschlüsselung der Wirksamkeit verschiedenartiger Corticoidpräparate (HEINECKE). Externa, die sich durch einen starken vasokonstriktorischen Effekt an der gesunden Haut auszeichnen, müssen nicht gleichzeitig auch eine gute

antiinflammatorische Wirkung besitzen (HEINECKE, Zusammenfassung). Als Maß für die Wirksamkeit gelten außer den bereits von Celsus festgelegten Symptomen wie Rubor, Dolor, Color, Tumor vor allem die Messung der Temperaturerniedrigung sowie Erhöhung der modifizierten Wärmeleitzahl. Auf die Messung der Remission wurde verzichtet, da sich zwischen ihr und den beiden vorgenannten Methoden keine eindeutige Parallelität findet (5).

Versuche mit dem Entzündungsmodell zur vergleichenden Prüfung von Corticoiden wurde bereits in reichlichem Maße durchgeführt. So soll hier nur auf Arbeiten von HEINECKE, BOES, KOHLER (6) und von BISTRAM (7) hingewiesen werden. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung siehe HOPPE-SEYLER (8).

Neben der vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit ist von besonderer Bedeutung die Penetrationskinetik der Steroide bezüglich der Eindringgeschwindigkeit sowie der Wirkungsdauer. In der Arbeit von LÜCKER (9) et alias wird darauf hingewiesen, daß bestimmte Glukokortikoide insbesondere nach perkutaner Applikation im Bereich von Dermatosen perkutan aufgenommen und Allgemeinwirkungen auslösen können, was durch Nachweis der Steroide im Urin belegt wurde.

Mit markierten, epikutan aufgetragenen Steroiden konnte gezeigt werden, daß vor Einpendeln eines gewissen Gleichgewichts (steady state diffusion) zunächst die transfollikuläre Permeation im Vordergrund steht, bis schließlich eine Diffusion durch das intakte Stratum corneum diesen Vorgang überflügelt und nunmehr eine stetige Ab-

gabe transepidermal in Richtung der gefäßführenden Hautschichten in Gang kommt (BLANK u. SCHEUPLEIN, 10), (3). Die kontinuierlich langsame Diffusion der in der Hautschicht gestauten Steroide kann auch durch den Nachweis einer anhaltenden Vasokonstriktion der Hautgefäße belegt werden. Durch Anwendung von Okklusivverbänden kann die Reservoir-Kapazität der Hornschicht wesentlich gesteigert werden, so daß die Glukokortikoidwirkung nach einmaliger Applikation über Tage anhält (9).

Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der Diffusionsaktivität verschiedener Corticosteroide lassen eine unterschiedliche perkutane Resorption erwarten (11), (4). Deswegen ist es das Ziel der Steroidsynthese, hochwirksame Körper zu entwickeln, die Charakteristika eines sogenannten Topicals besitzen, deren Wirkung sich also auf den Ort der Auftragung beschränkt. Dies ist bei Steroiden besonders wichtig, da eine höhere Resorptionsrate nicht unwesentliche Nebenwirkungen auf den gesamten Organismus hätte.

Von LÜCKER et al. konnte nachgewiesen werden, daß nach Aufnahme des Tritum-markierten Triprednyliden-21-acetats (Decoderm, Merck)* in die Hornschicht eine stetige Penetration in die epidermalen Lagen erfolgt, wobei durch den temporären Substanzstau im Stratum corneum conjunktum eine langfristige Wirkung entfaltet wird. Schließlich tritt das Steroid langsam in die gefäßführenden Schichten der Haut ein. Weiter wurde gezeigt, daß das Maximum der

* Zusammensetzung s. S. 35

Penetration bereits in der ersten Stunde nach Auftragen liegt. Messungen des Steroids im Urin zeigten keine wesentlichen Aktivitätsmengen, so daß ein äußerst geringer Blutspiegel, also eine unerhebliche Wirkung auf den Gesamtorganismus angenommen werden muß. Somit handelt es sich bei dem o.g. Steroid also um schnell penetrierendes Depot-Topical bei fehlenden systemischen Effekten.

HOPSU-HAVU (12) et al. konnten zudem nachweisen, daß von erkrankter Haut, in der die Verhornung gestört ist, Steroide in vermehrtem Umfang aufgenommen werden. Das schnelle Erscheinen eines radioaktiv markierten Stercids nach Anwendung einer Creme auf der ekzematisierten Haut zeigt die vermehrte Penetration des Steroids durch kranke Haut.

GRELING (13) et al. veranschaulichten, daß die Schranke gegen das Eindringen von Fruprednyliden-acetat am dermoepidermalen Übergang gelegen ist. SCOTT und KALZ (14) fanden schon 1956, daß ein C^{14}-Cortisol in den tieferen Schichten der menschlichen Epidermis eine sogenannte "transitory concentration" bildet, von der aus man das Eindringen des Corticoids in die Cutis vermutet.

MALKINSON (15) demonstrierte 1958, daß 80% örtlich aufgetragenen C^{14}-Hydrocortisons sogenannte "stripped skin" innerhalb einiger Stunden durchdringen, im Gegensatz zu der wesentlich geringeren Absorption bei normaler Haut (50% in 4-6 Stunden gegenüber 1-2% bei normaler Haut).

Für den Grad der Penetration sind weiterhin bedeutungsvoll Unterschiede der Hauttemperatur, ~Feuchtigkeit und ~Dicke. Mit Hilfe von Okklusivverbänden kann die

Penetration lokal aufgetragenes Corticoide verstärkt werden. Die Schwierigkeit bei der Corticoidsynthese besteht also darin, ein klinisch wirksames antiinflammatorisches Steroid zu finden, das nicht in größerem Ausmaß absorbiert wird, wenn man es unter Okklusivfolie verwendet. Ein völlig unabsorptives Steroid wäre für die Therapie jedoch zwecklos, da Hauterkrankungen, die auf lokale Steroide ansprechen, grundsätzlich inflammatorische Krankheiten der "Dermis" sind (12) et al. Von FELDMANN und MAIBACH (16) wurde 1969 der Standard für lokal wirksame Steroide aufgestellt:

1. Grad der Penetration
2. Index des therapeutischen Effekts
3. Index der Systemtoxizität

Für das in den nachfolgenden Versuchen verwendete Fluprednyliden-acetat ergibt sich ein hoher Grad der Penetration bei gutem therapeutischen Effekt und aufgrund geringer Absorption eine unwesentliche Systemtoxizität.

II. Problemstellung

In der nachfolgenden Arbeit sollte eine vergleichende Prüfung dreier lokal applizierbarer Corticoide hinsichtlich ihres Wirkungseintritts sowie ihrer Wirkungsdauer zusammengestellt werden.
Einerseits sollte die verschieden starke Vasokonstriktion unterschiedlich lang einwirkender Corticosteroide auf gesunder Haut, andererseits anhand vorbehandelter Haut die Verbindung mit inflammatorischer Wirkung von Antigenen bei sensibilisierten Kontaktpersonen aufgezeigt werden. Für ersteres wurde die schon mehrfach bewährte Messung der Temperatur sowie der Wärmeleitfähigkeit verwendet (HEINECKE), für letzteres das sogenannte Entzündungsmodell, der positive Epikutantest bei mit Chrom, Kobalt oder Nickel sensibilisierten Kontaktpersonen.
Auch hier sollte die Messung der Temperatur und Wärmeleitfähigkeit im Vergleich vorbehandelter und nicht vorbehandelter Haut Aufschluß über den Grad der Wirksamkeit, des Wirkungseintrittes und der Wirkungsdauer bringen.
Die Problematik des Epikutantests und die Vor- bzw. Nachteile der früher angewendeten Verfahren sind in der Arbeit von HEINECKE bereits eingehend diskutiert.
Insbesondere interessierte uns die Frage, ob bereits 2 Stunden nach Auftragen des Corticoids eine deutliche Entzündungshemmung zu erwarten war, zusätzlich, ob nach 6 bzw. 24 Stunden die Entzündungshemmung immer noch meßbar war. Die würde ja bedeuten, daß ein einmaliges Auftra-

gen des betreffenden Corticoids pro Tag unter Verwendung einer Okklusivfolie bei kontaktsensibilisierten Versuchspersonen bereits zu einem guten therapeutischen Effekt führen würde.
Von besonderer Wichtigkeit wäre diese Tatsache im Hinblick auf die steigende Zahl kontaktsensibilisierter Personen sowie deren Behandlungsbedürftigkeit in Hautkliniken mit personeller Unterbesetzung. Der pflegerische Aufwand gegenüber diesen Patienten würde sich auf eine einmalige Durchführung der Therapie pro Tag reduzieren. Der vermutete schnelle Wirkungseintritt würde die Möglichkeit bieten, akute Kontaktsensibilisierungen schnell unter Kontrolle zu bekommen; umso schneller könnten die nachfolgenden rezidivverhütenden bzw. stabilisierenden Maßnahmen eingeleitet werden.
Unter diesen Gesichtspunkten erlangen die Untersuchungen der Penetrationskinetik bestimmter Steroide hinsichtlich ihrer Penetrationsgeschwindigkeit sowie ihrer Wirkungsdauer durch Depot-Topical-Wirkung bei fehlender Systemtoxizität für die Therapie eine wesentliche Bedeutung.

III. Methodik-Versuchsverlauf

Wie schon vorher dargelegt, benützten wir in unseren Versuchen als Kriterien für Vasokonstriktion bzw. antiinflammatorische Wirkung die Hauttemperatur sowie die modifizierte Wärmeleitfähigkeit. Gemessen wurden diese Werte mit dem THERMORAPID und mit dem FEMIA-GERÄT.
Als Grundlage diente auch bei dieser Versuchsreihe das sogenannte Entzündungsmodell (TRONNIER) (17).
Wie schon HEINECKE darlegte, wird bei diesem Modell die antiallergische Wirkung der Corticosteroide zugunsten der Abschwächung rein toxisch-entzündlicher Reaktionen vernachlässigt.
Wir wählten bei unserer Versuchsreihe Patienten mit Chrom-, Kobalt- oder Nickelsensibilisierungen aus, so daß das Kontaktekzem als Entzündungsmodell nach der Methode von HAXTHAUSEN zur Anwendung kam. Auf die Nachteile dieser Methode hat schon HEINECKE hingewiesen, die im wesentlichen bestehen in der Vernachlässigung der antiallergischen Wirkung der Corticosteroide, in der doch nicht so großen Anzahl geeignet sensibilisierter Personen, die stationärer Behandlung bedürfen und in der unterschiedlichen Verhaltungsweise ambulanter Patienten vor den jeweiligen Messungen (z.B. unterschiedliche körperliche Anstrengung). Andererseits weist schon HAENSCH auf die besonders günstige Eignung des Ekzema vulgare im Sinne des Kontaktekzems als eines der wichtigsten Anwendungsgebiete der lokalen Steroidtherapie hin, wenn auch nur zur Verkürzung des Zeitraumes bis zur Einleitung hautstabilisierender Maßnahmen

bzw. zum Abfangen wiederaufflackernder Ekzematisierung unter der Therapie.

Die Messung der Hauttemperatur sowie der modifizierten Wärmeleitfähigkeit beruhen auf der Betrachtung, daß bei einer Hautentzündung als Ausdruck einer Sensibilisierung die bereits von Celsus aufgestellten Kriterien Rubor, Dolor, Tumor und insbesondere Color, als Ausdruck der Hyperämie infolge dilatierend wirkender Substanzen gelten. Mikroskopisch entspricht diesem Vorgang die Ausbildung einer Spongiose in den basalen Schichten des Tratum corneum mit gleichzeitig auftretender perivasculärer histiolymphocytärer Infiltration der oberen Coriumschicht. Die Veränderungen an Epidermis und Gefäßbindegewebe treten also gleichzeitig auf. Spongiose im Stratum corneum der Epidermis sowie Hyperämie, Oedem und geringe Zellinfiltration sind also histologische Aquivalente des Kontaktekzems bei sensibilisierten Personen (SCHNEIDER) (18). Die antiinflammatorischen und antiallergischen Auswirkungen der vorliegenden Corticosteroide werden also gemessen mit Hilfe der durch sie hervorgerufenen Vasokonstriktion, da man eine Parallelität zwischen Vasokonstriktion und klinischer Wirksamkeit aufgrund des gleichen Angriffspunktes an den Coriumgefäßen annimmt.

Die Messung der modifizierten Wärmeleitzahl

Wärmeleitzahl: Größe, die die Wärmemenge (in cal) bezeichnet, die in der Zeiteinheit (sec.) die Flächeneinheit (cm^2) durchströmt, wenn senkrecht zu dieser ein Temperaturgefälle von $1^{\circ}C/cm$ besteht.

Einheit: cal/cm x sec. x Grad (HEINECKE) (19). Als modifizierte Wärmeleitzahl bezeichnen wir die Zeit in sec., die notwendig ist, um einen direkt auf die Haut aufgesetzten Fühler von 25° auf 29° zu erwärmen;

ergibt ein eindeutiges Maß (KLEINE-NATROP, 19) und durch die zusätzliche Bestimmung der Hauttemperatur sind Rückschlüsse auf die Dilatation bzw. Konstriktion der tieferen Hautgefäße des mittleren und unterem Coriums möglich (1).

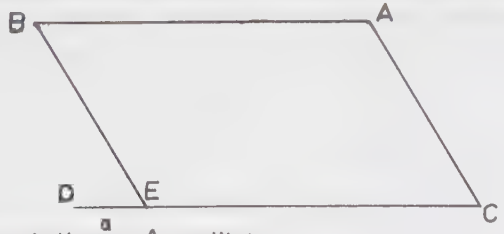
Um Entzündungshemmung und Vasokonstriktion getrennt erfassen zu können, mißt man in einem ersten Versuchsabschnitt nur den vasokonstriktorischen Effekt der Corticoide, indem man den Versuchspersonen nach Akklimatisierung in der Klimakammer bei 28°C und 50% Luftfeuchtigkeit über 15 Minuten auf bestimmten, gekennzeichneten Hautrealen Temperatur und modifizierte Wärmeleitzahl bestimmt. Anschließend wird ein Teil der Felder mit 0,05 ml eines Corticoides eingerieben und mit einer selbstklebenden Plastikfolie (Oprafol) abgedeckt.

Einige Felder werden unbehandelt abgedeckt, um Faktoren wie Streß, momentane Stoffwechsellage und andere äußerliche Einflüsse als Korrekturfaktoren berücksichtigen zu können.

Der Okklusivverband wurde nun 2 Stunden, 6 Stunden bzw. 24 Stunden belassen und anschließend erneut Temperatur und modifizierte

Wärmeleitzahl gemessen. Mit dem Korrekturfaktor wurden alle gemessenen Werte an die Ausgangslage angeglichen (Methode s. HEINECKE S. 9). Die danach berechneten Unterschiede in Temperatur und Wärmeleitzahl ergeben den Wert der reinen Vasokonstriktion.
Eine zweite Meßreihe im Anschluß an die erste diente zur Bestimmung der antiinflammatorischen Wirkung der vorliegenden Präparate. Auf die vorbehandelten Felder wurde nun in bestimmten Zeitabständen das spezifische Antigen aufgetragen. Es bildet sich nach kurzer Zeit die Kontaktdermatitis mit deutlichen Entzündungszeichen aus, insbesondere mit Vasodilatation und Hyperthermie. Verglichen wurden diese Zeichen auf den vorbehandelten mit denen auf den unbehandelten Feldern. Die rechnerische Differenz ergab zusammen die vasokonstriktorische sowie antiinflammatorische Wirkung der Corticosteroide. Da die reine Vasokonstriktion aus dem ersten Versuchsabschnitt schon bekannt ist, ergibt sich nun die rein antiinflammatorische Wirkung durch einfache Substraktion (21). Veranschaulicht wird dies durch folgendes Schema.

Schaubild zur Errechnung der reinen Entzündungshemmung



normale Haut[a]: A no. Wert
B nach 24h Corticoid (Vasokonstriktion)
Exper. Dermatitis: C gemessener Wert nach Allergenkontakt
D Wert nach Vorbehandlung der Haut mit Corticosteroide und anschließendem Allergenkontakt
E Grenze zwischen Vasokonstriktion(AB)+zusätzl. Entzündungshemmung
a errechnete Entzündungshemmung

In der vorliegenden Arbeit sollte nun mit Hilfe dieser Messungen dargelegt werden, in welcher Zeit bereits eine deutliche Vasokonstriktion bzw. Entzündungshemmung zu erfassen sind. Durch verschieden lange Vorbehandlungszeit bzw. Auftragen des Allergens in bestimmten Zeitabständen sollte die Permeationsgeschwindigkeit sowie Wirkungsdauer der vorliegenden Corticoide veranschaulicht werden.
Zunächst wurden 3 Vorversuche durchgeführt, in denen das Corticoid zunächst 24^h, 6^h und 2^h unter Okklusivfolie zur Messung der reinen Vasokonstriktion gebracht wurde. Es ergibt sich, daß die stärkste Vasokonstriktion nach 24^h zu erfassen ist, daß jedoch auch schon nach 2^h Einwirkungsdauer eine deutliche Vasokonstriktion, gemessen an Temperaturerniedrigung und Wärmeleitzahlverlängerung, zu verzeichnen ist.
Hier muß eingeflochten werden, daß wir neben dem bekannten Korrekturfaktor der unbehandelten Haut einen weiteren Korrekturfaktor einführten, welcher auf der Beobachtung beruhte, daß durch den Abdeckeffekt der Grundlage (Eucerin) der Corticoide bereits eine deutliche Temperaturerhöhung bzw. Wärmeleitzahlverkürzung erfaßbar ist.
Zur genauen Bestimmung dieses zusätzlichen Korrekturfaktors wurden 5 Vorversuche mit Eucerin durchgeführt, um die genauen Werte dieses Abdeckeffektes zu eruieren. So stellte sich heraus, daß bei 6^h Okklusivverbänden eine durchschnittliche Temperaturerhöhung um 0,36 °C sowie eine Wärmeleitzahlverkürzung um -5,7 sec. auftraten; bei 2^h Okklusivverbänden eine durchschnittliche Temperaturerhöhung um 0,3 °C und eine Wärmeleitzahlver-

kürzung um - 2,08 sec..
Diese Werte des Abdeckeffektes wurden als zusätzlicher Korrekturfaktor in die Berechnung aufgenommen.
Nun wurden auf die verschieden lange verbehandelten Felder sofort, nach 2^h und 24^h die jeweils spezifischen Allergene aufgetragen. Anschließend wurden die betreffenden Hautareale wieder mit Oprafol-Okklusivverband versehen und dieser wiederum jeweils 2^h, 6^h und 24^h belassen. So erhielten wir breit aufgefächerte Meßwerte über 2x 24^h.
Es zeigte sich, daß bereits nach 2^h Einwirkungszeit durch das Corticoid (für die Vorversuche verwendeten wir Betnesol-Creme) eine deutliche Wirkung hinsichtlich Vasokonstriktion und Entzündungshemmung zu verzeichnen war, was ja auch mit den Beobachtungen von LÜCKER übereinstimmt, nach denen das Maximum der percutanen Penetration bereits in der 1^h nach Applikation stattfindet. Da jedoch auch nach insgesamt 72^h noch ein deutlich meßbarer Effekt vorhanden war, kann auch hier die Beobachtung von LÜCKER et al. bestätigt werden, nach der das betreffende Corticoid bis zu 21 Tagen nach Applikation in der Haut nachweisbar war. Hinsichtlich der Dauer der Vorbehandlung (2^h, 6^h, 24^h) bestanden ebenfalls keine großen Unterschiede bezüglich der Wirkungsintensität, wobei jedoch die kürzeren Vorbehandlungszeiten von 2^h und 6^h vielleicht etwas größere Wirksamkeit zeigten.
Für die Versuchsanordnung und~durchführung der Hauptversuche hätten diese Ergebnisse insofern eine Bedeutung, als zunächst der zusätzliche Korrekturfaktor

durch den Abdeckeffekt eingeführt wurde. Zum weiteren konnten wir die Hauptversuche auf die Vorbehandlungszeit von 2 und 6 Stunden beschränken, da hier bereits die Wirkung eingetreten ist mit einer insgesamt etwas höheren Wirkungsintensität als bei 24-stündiger Vorbehandlung. Diese Versuchsanordnung entspricht auch am ehesten dem Behandlungsschema in der Praxis, in dem bei akuten Kontaktekzemen 1-2 mal täglich die Steroide unter Okklusivfolie appliziert werden.

Auch für die Hauptversuche wurden dieselben Bedingungen hinsichtlich Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit verwendet; die Dauer der Akklimatisation betrug erneut 15 Min.. Es wurden Patienten mit Chrom-, Kobalt- oder Nickelsensibilisierungen herangezogen; für die drei verwendeten Corticoide Betnesol V-Creme, Decoderm I und Decoderm II standen jeweils 5 Versuchspersonen zur Verfügung. Nach Messung der Leerwerte wurden zunächst auf gekennzeichnete Felder 0,05 ml des betreffenden Corticoids aufgetragen, wobei man stets zwei Kontrollfelder unbehandelt ließ. Dann wurde dieser Bereich mit Oprafol abgedeckt und 6^h belassen. Nach 4^h wurden weitere Hautareale nach Messung der Leerwerte wie oben behandelt, wobei diesmal die Abdeckfolie 2^h belassen wurde. Mit Hilfe der beiden früher erwähnten Korrekturfaktoren konnte so die reine Vasokonstriktion der einzelnen Steroide nach 6- und 2-stündiger Behandlungsdauer erfaßt werden.

In einem zweiten Versuchsabschnitt wurde nun sofort und nach 2 Stunden auf vorbehandelte und unbehandelte

Felder 0,05 ml des spezifischen Allergens aufgebracht, wobei man auch wieder 1 Feld als Kontrollfeld ausließ. Anschließend wurden die betreffenden Felder sofort wieder mit Okklusivfolie versehen, welche über einen Zeitraum von 24^{h} belassen wurde. Nach erneutem Akklimatisieren an die vorgegebenen Versuchsbedingungen wurde dann die Okklusivfolie entfernt und in üblicher Weise Temperatur und Wärmeleitzahl gemessen. Die gemessenen Werte wurden mit dem Korrekturfaktor auf gleiche Versuchsbedingungen gebracht; nunmehr erhielt man Werte welche die Errechnung der kombinierten Vasokonstriktion und Entzündungshemmung ermöglichten. Durch einfache Subtraktion der reinen Vasokonstriktion von der kombinierten Wirkung war nun die reine Entzündungshemmung zu erfassen. Uns interessierte besonders, ob bereits nach 2-stündiger Vorbehandlung eine antientzündliche Wirkung zu verzeichnen war; weiterhin, ob diese Wirkung nach 6 bzw. 8 Stunden Vorbehandlung noch anhalten würde. Dies würde einen Hinweis geben für die praktische Bedeutung der Penetrationskinetik hinsichtlich des Wirkungseintritts der betreffenden Corticoide, sowie Anzahl der notwendigen Applikationen pro Behandlungstag.

IV. Auswertung der Ergebnisse:

Zunächst wollen wir die Ergebnisse der Vorversuche anführen, welche, wie schon früher erwähnt, ausschlaggebend waren für den Aufbau der Hauptversuche. Wie schon früher erwähnt, mußte neben dem normalen Korrekturfaktor, der die unterschiedlichen Ausgangswerte aufgrund aller möglichen von außen einwirkenden Faktoren berücksichtigt, ein zweiter Korrekturfaktor eingeführt werden. Dieser gründet sich auf die Beobachtung, daß die Grundlage der Corticoide einen Abdeckeffekt besitzt, welcher sich in einer Temperaturerhöhung sowie Wärmeleitzahlverminderung äußert. Zur genauen Errechnung dieses zweiten Korrekturfaktors wurden bei 5 Versuchspersonen Messungen dieses Abdeckeffekts durchgeführt. Folgende Ergebnisse wurden gemessen:

A. 1) 2^h-Okklusivverband mit Eucerin

Temperatur	Wärmeleitzahl
+ 0,4 °C	- 4,9 sec
+ 0,2 °C	- 0,7 sec
+ 0,3 °C	- 4,3 sec
+ 0,5 °C	- 7,2 sec
+ 0,4 °C	-11,4 sec
+ 1,8 °C:5= + 0,36 °C	-28,5 sec:5= - 5,7sec

2) 6^h-Okklusivverband mit Eucerin

Temperatur	Wärmeleitzahl
+ 0,2 °C	- 0,2 sec
+ 0,2 °C	- 3,6 sec
+ 0,4 °C	- 1,0 sec
+ 0,2 °C	- 3,9 sec
+ 0,5 °C	- 1,7 sec
+ 1,5 °C:5= + 0,3 °C	-10,4 sec:5= - 2,08sec

Der Abdeckeffekt der Grundlage bewirkt also beim 2^h-Okklusivverband eine Temperaturerhöhung von durchschnittlich + 0,36 °C, eine Wärmeleitzahlverminderung von - 5,7 sec. Beim 6^h- Okklusivverband ergeben sich Werte von + 0,3 °C und - 2,08 sec. Diese Ergebnisse werden als zusätzliche Korrekturfaktoren in die Angleichung der Ergebnisse an konstante Versuchsbedingungen aufgenommen.

B. 1) Mittelwerte der reinen Vasokonstriktion bei den Vorversuchen

a) 24^h-Okklusivverband:

durchschnittliche T-Verminderung = - 0,216 °C
WZ-Erhöhung = + 5,28 sec

b) 6^h- Okklusivverband:

durchschnittliche T-Verminderung = - 0,3 °C
WZ-Erhöhung = + 2,87 sec

c) 2^h-Okklusivverband:

durchschnittliche T-Verminderung = - 0,275 °C
WZ-Erhöhung = + 7,05 sec

2) Mittelwerte der errechneten Entzündungshemmung bei den Vorversuchen

Diese errechnen sich mit Hilfe des früher schon erwähnten Schemas, in dem man von der kombinierten Wirkung als Differenz zwischen behandelter und unbehandelter Haut die oben angeführten Ergebnisse der reinen Vasokonstriktion abzieht.

D (Differenz behandelt - unbehandelt)
AB (reine Vasokonstriktion)
DE (reine Entzündungshemmung)

Getrennt wurden die Werte der reinen Entzündungshemmung für die jeweils verschiedene Dauer der Vorbehandung von 24^h, 6^h und 2^h errechnet. Grundlage für diese Berechnung ist die Temperaturerhöhung und Wärmeleitzahlverminderung der unbehandelten Haut nach Kontakt mit dem Allergen, das jeweils 24^h unter Oprafol-Okklusivfolie belassen wurde.

Ergebnis unbehandelte Haut:

Temperatur		Wärmeleitzahl
+ 0,4 °C	Allergen sofort	- 1,431 sec
+ 0,3 °C	Allergen n. 2^h	- 8,470 sec
+ 0,4 °C	Allergen n. 6^h	- 5,050 sec
+ 0,8 °C	Allergen n. 24^h	-14,200 sec
+ 1,9 °C:4= + 0,475°C		-29,151 sec:4= -7,287 sec

Für die unbehandelte Haut ergibt sich also durchschnittlich eine Temperaturerhöhung von + 0,475 °C sowie eine Wärmeleitzahlverminderung von - 7,287 sec nach 24-stündigem Kontakt mit spezifischem Allergen.

a) Berechnung der Entzündungshemmung bei 24-stündiger Steroidbehandlung:

Temperatur		Wärmeleitzahl
+ 0,247 °C	Allergen sofort	+ 9,670 sec
- 0,087 °C	Allergen n. 2^h	+ 4,160 sec
+ 0,080 °C	Allergen n. 6^h	- 2,240 sec
- 0,287 °C	Allergen n. 24^h	+ 5,400 sec
- 0,047 °C:4= - 0,012 °C		+16,990 sec:4= +4,247 sec

Kombinierte Wirkung T: 0,487°C
Reine Entzündungshemmung: 0,271°C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 11,534 sec
Reine Entzündungshemmung: 6,254 sec WZ-Erhöhung

b) Berechnung der Entzündungshemmung bei 6-stündiger Steroidbehandlung:

Temperatur		Wärmeleitzahl
- 0,020 °C	Allergen sofort	+ 7,660 sec
- 0,353 °C	Allergen n. 2h	+ 3,130 sec
- 0,187 °C	Allergen n. 6h	+ 4,430 sec
- 0,087 °C	Allergen n. 24h	+10,730 sec
- 0,647 °C:4= - 0,162 °C		+25,850 sec:4= +6,462 sec

Kombinierte Wirkung T: 0,637°C
Reine Entzündungshemmung: 0,337°C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 13,749 sec
Reine Entzündungshemmung: 10,879 sec WZ-Erhöhung

c) Berechnung der Entzündungshemmung bei 2-stündiger Steroidbehandlung:

Temperatur		Wärmeleitzahl
- 0,467 °C	Allergen sofort	+ 8,81 sec
- 0,466 °C	Allergen n. 2h	+ 1,98 sec
- 0,240 °C	Allergen n. 6h	- 0,77 sec
+ 0,100 °C	Allergen n. 24h	+ 2,91 sec
- 1,073 °C:4= - 0,268 °C		+12,93 sec:4= +3,24 sec

Kombinierte Wirkung T: 0,743°C
Reine Entzündungshemmung: 0,468°C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 9,984 sec
Reine Entzündungshemmung: 2,979 sec WZ-Erhöhung

Aufgrund dieser Ergebnisse, die insgesamt die beste Wirksamkeit im Bereich der Okklusivbehandlung mit Steroiden über 2^h und 6^h ergaben, haben wir uns in den Hauptversuchen auf diese Zeiträume beschränkt.

C. Ergebnisse der Hauptversuche:

1. reine Vasokonstriktion:

a) 6^h-Okklusivverband:

Betnesol: durchschnittliche T-Verminderung - 0,435°C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 5,685sec

Decoderm I: durchschnittliche T-Verminderung - 0,295°C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 5,55 sec

Decoderm II: durchschnittliche T-Verminderung - 0,36 °C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 4,46 sec

b) 2^h-Okklusivverband:

Betnesol: durchschnittliche T-Verminderung - 0,385°C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 3,125sec

Decoderm I: durchschnittliche T-Verminderung - 0,35 °C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 3,81 sec

Decoderm II: durchschnittliche T-Verminderung - 0,3 °C
durchschnittliche WZ-Verlängerung + 2,475sec

2. Berechnung der reinen Entzündungshemmung:

Diese errechnet sich ebenso, wie schon bei den Vorversuchen erwähnt, nach dem Schema D (Differenz behandelt - unbehandelt)-AB (reine Vasokonstriktion)=DE (reine Entzündungshemmung). Wir trennen nun zunächst wieder die drei verwendeten Präparate und schlüsseln diese nach der unterschiedlichen Dauer der Vorbehandlung auf.

Es ergibt sich nun folgendes:

a) Decoderm I:

6^h-Vorbehandlung

	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,38°C	+ 0,64°C
Temperatur (vorbehandelt)	- 0,48°C	- 0,26°C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	- 3,8 sec	- 8,6 sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 5,02sec	+ 2,56sec

Allergen sofort

Kombinierte Wirkung T: 0,86°C

Reine Entzündungshemmung: 0,565°C T-Verminderung

Kombinierte Wirkung WZ: 8,82 sec

Reine Entzündungshemmung: 3,27 sec WZ-Erhöhung

Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T: 0,9 °C

Reine Entzündungshemmung: 0,605°C T-Verminderung

Kombinierte Wirkung WZ: 11,16 sec

Reine Entzündungshemmung: 5,61 sec

2^h-Vorbehandlung mit Decoderm I

	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,6 °C	+ 0,38 °C
Temperatur (vorbehandelt)	- 0,32°C	- 0,42 °C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	- 2,54sec	+ 0,06 sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 7,98sec	+10,625sec

Allergen sofort

Kombinierte Wirkung T: 0,92°C
Reine Entzündungshemmung: 0,57°C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 10,52 sec
Reine Entzündungshemmung: 6,71 sec WZ Erhöhung

Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T: 0,8°C
Reine Entzündungshemmung: 0,45°C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 10,565 sec
Reine Entzündungshemmung: 6,755 sec WZ-Erhöhung

b) Decoderm II:

6^h-Vorbehandlung

	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,26°C	- 0,02°C
Temperatur (vorbehandelt)	- 0,5 °C	- 0,48°C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	- 1,82sec	- 2,94sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 2,66sec	+ 2,2 sec

Allergen sofort

Kombinierte Wirkung T: 0,76°C
Reine Entzündungshemmung: 0,4 °C T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ: 4,48sec
Reine Entzündungshemmung: 0,02sec WZ-Erhöhung

Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T: 0,46°C
Reine Entzündungshemmung: 0,1 °C
Kombinierte Wirkung WZ: 5,14sec
Reine Entzündungshemmung: 0,68sec

2^h-Vorbehandlung

	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,3 °C	+ 0,2°C
Temperatur (vorbehandelt)	- 0,08°C	- 0,5°C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	+ 2,54sec	- 3,76sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 6,02sec	+ 3,5 sec

Allergen sofort

Kombinierte Wirkung T:	0,38°C	
Reine Entzündungshemmung:	0,08°C	
Kombinierte Wirkung WZ:	3,48 sec	
Reine Entzündungshemmung:	1,005 sec	WZ-Erhöhung

Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T:	0,7 °C	
Reine Entzündungshemmung:	0,08°C	T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ:	7,26 sec	
Reine Entzündungshemmung:	4,785sec	WZ-Erhöhung

c) Betnesol:

6^h-Vorbehandlung

	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,16°C	+ 0,22°C
Temperatur (Vorbehandelt)	- 0,28°C	- 0,34°C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	- 2,68sec	- 3,38sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 2,32sec	+ 2,62sec

Allergen sofort

Kombinierte Wirkung T:	0,44 °C	
Reine Entzündungshemmung:	0,005°C	T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ:	6,0 sec	
Reine Entzündungshemmung:	0,32sec	WZ-Erhöhung

Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T:	0,56 °C	
Reine Entzündungshemmung:	0,125°C	T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ:	6,0 sec	
Reine Entzündungshemmung:	0,32sec	WZ-Erhöhung

2^h-Vorbehandlung

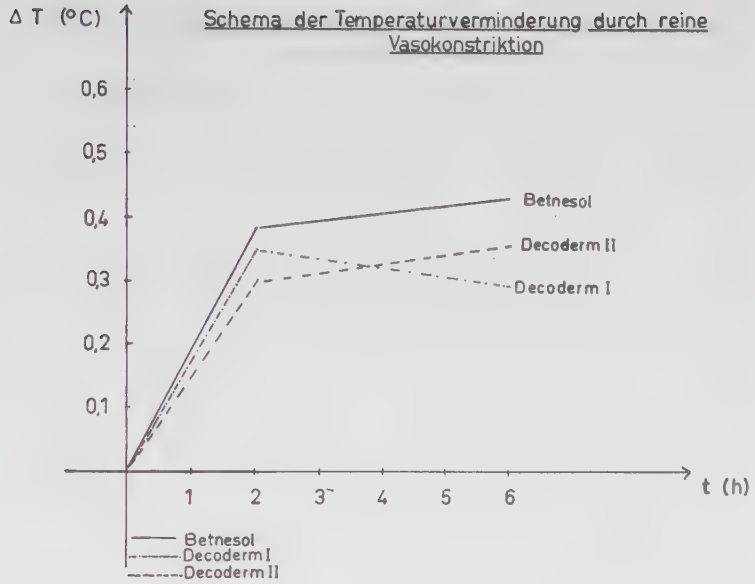
	Allergen sofort	Allergen nach 2^h aufgetragen
Temperatur (Leerfeld)	+ 0,22°C	+ 0,06°C
Temperatur (vorbehandelt)	- 0,20°C	- 0,42°C
Wärmeleitzahl (Leerfeld)	- 6,74sec	+ 4,98sec
Wärmeleitzahl (vorbehandelt)	+ 1,74sec	+ 8,4 sec

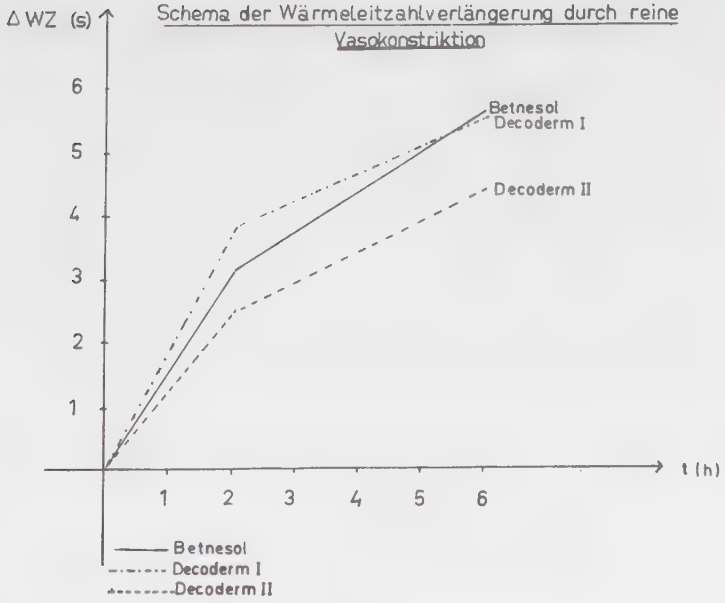
Allergen sofort

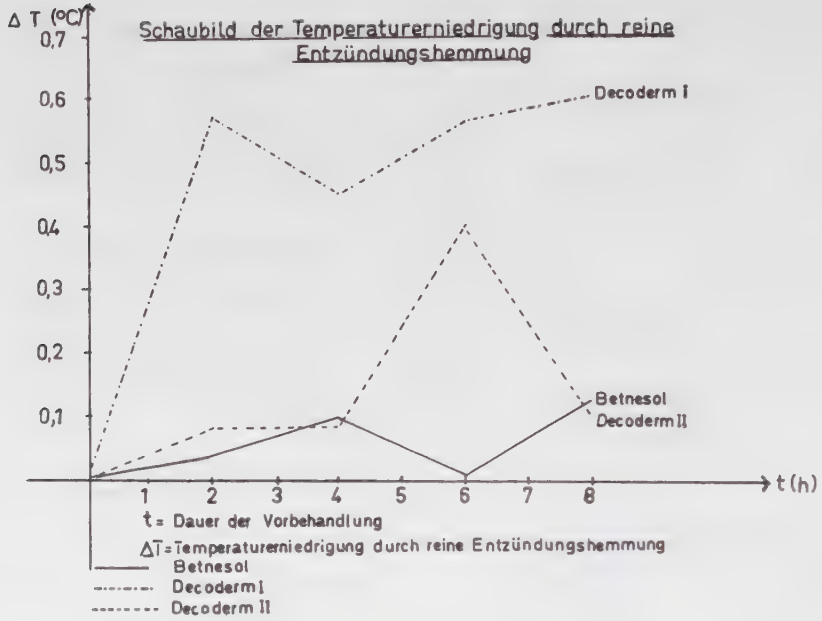
Kombinierte Wirkung T:	0,42 °C	
Reine Entzündungshemmung:	0,035°C	T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ:	8,48 sec	
Reine Entzündungshemmung:	5,355sec	WZ-Erhöhung

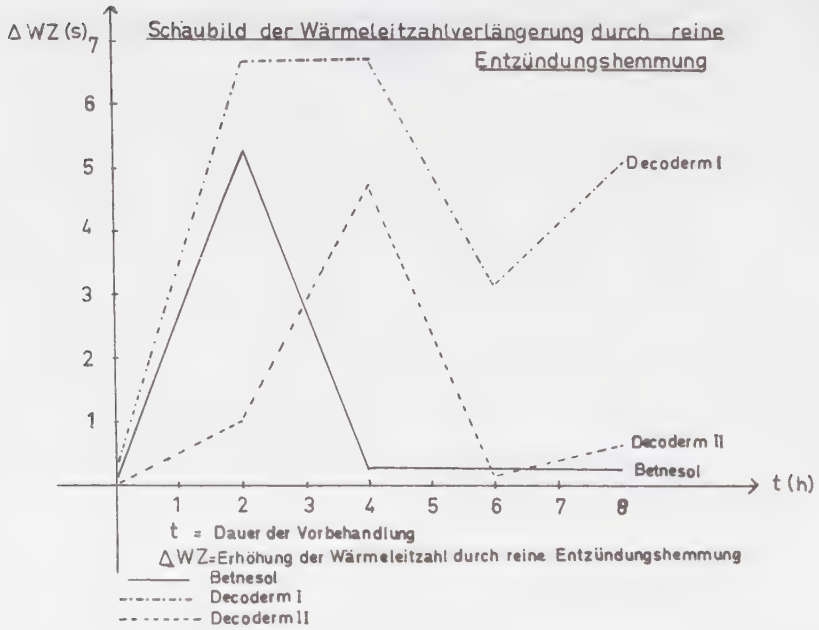
Allergen nach 2 Stunden

Kombinierte Wirkung T:	0,48 °C	
Reine Entzündungshemmung:	0,095°C	T-Verminderung
Kombinierte Wirkung WZ:	3,42 sec	
Reine Entzündungshemmung:	0,295sec	WZ-Erhöhung


Δ T (°C)
Schema der Temperaturverminderung durch reine Vasokonstriktion
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
Betnesol
Decoderm II
Decoderm I
1
2
3
4
5
6
t (h)
Betnesol
Decoderm I
Decoderm II


Δ WZ (s)
Schema der Wärmeleitzahlverlängerung durch reine Vasokonstriktion
6
5
4
3
2
1
Betnesol
Decoderm I
Decoderm II
1
2
3
4
5
6
t (h)
Betnesol
Decoderm I
Decoderm II


Δ T (°C)
Schaubild der Temperaturerniedrigung durch reine Entzündungshemmung
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
Decoderm I
Betnesol
Decoderm II
1 2 3 4 5 6 7 8
t (h)
t = Dauer der Vorbehandlung
ΔT=Temperaturerniedrigung durch reine Entzündungshemmung
Betnesol
Decoderm I
Decoderm II


Δ WZ (s)
Schaubild der Wärmeleitzahlverlängerung durch reine Entzündungshemmung
7
6
5
4
3
2
1
Decoderm I
Decoderm II
Betnesol
1 2 3 4 5 6 7 8
t (h)
t = Dauer der Vorbehandlung
ΔWZ=Erhöhung der Wärmeleitzahl durch reine Entzündungshemmung
Betnesol
Decoderm I
Decoderm II

Zusammenfassung und Diskussion

Nach wie vor steht in der Behandlung akuter Dermatosen, beispielsweise im Sinne von Kontaktekzemen, die Anwendung von lokal wirksamen Steroiden unter Okklusivfolie im Vordergrund.
Wie schon LÜCKER et al. feststellten, kann durch die Okklusivverbände die Reservoir-Kapazität der Hornschicht wesentlich gesteigert werden; wobei zunächst die transfolliculäre Permeation bis zum Erreichen einer "steady state diffusion" im Vordergrund steht, bis schließlich eine Diffusion durch das intakte Stratum corneum diesen Vorgang überflügelt und nunmehr eine stetige Abgabe transepidermal in Richtung der gefäßführenden Hautschichten in Gang kommt. In diesem Bereich spielen sich zusätzlich zur Spongiose in den basalen Schichten des Stratum corneum die allergischen Vorgänge im Sinne von perivaskulärer, histiolymphocytärer Infiltration ab.
Ziel der Steroidsynthese ist es nun, genügend lang wirkende Präparate zu entwickeln, deren Wirkungen sich jedoch im wesentlichen auf den Auftragungsort beschränken, d.h. keine systemische Toxizität besitzen.

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, sowohl die Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt lokal aufgetragener Steroide unter Okklusivfolie sowie deren Wirkungsdauer über mehrere Tage hinweg zu bestimmen.
Es wurden Patienten mit Kontaktekzemen gegen Chrom, Kobalt und Nickel ausgewählt, welche zum normalen Patientenkreis einer Hautklinik zählen. Mit Hilfe dieses

zeitlichen Überblicks über mehrere Tage einer Okklusivbehandlung mit relativ engmaschigen Kontrollen sollte ein Überblick über die zeitliche Wirkungsweise gewonnen werden.

Wir haben uns zunächst mit Hilfe der Vorversuche einen Überblick darüber verschafft, inwieweit die unterschiedliche Dauer der Vorbehandlung mit drei verschiedenen Steroiden einen Einfluß auf das Ausmaß der Vasokonstriktion bzw. Entzündungshemmung ausübt. Dabei fand sich, daß kein wesentlicher Unterschied in der Stärke der Vasokonstriktion zwischen einer 2-stündigen oder 24-stündigen Vorbehandlung unter einer Okklusivfolie besteht. Auch hinsichtlich der Entzündungshemmung konnte die Beobachtung von LÜCKER et al. bestätigt werden, daß das Maximum der perkutanen Penetration und Resorption bereits in der ersten Stunde nach Auftragen erfolgt.

Es wurde daher in den Hauptversuchen auf die Vorbehandlung über mehrere Tage hinweg verzichtet, wobei wir uns nun auf eine Vorbehandlungsdauer von 2, 4, 6 und 8 Stunden beschränkten.

Des weiteren wurde in den Vorversuchen gefunden, daß man zur genauen Bestimmung der Temperaturerniedrigung sowie Wärmeleitzahlerhöhung durch das Steroid zusätzlich zu dem Korrekturfaktor, der durch Streß, unterschiedliches Verhalten usw. bedingt ist, einen weiteren solchen einführen muß, der auf dem Abdeckeffekt der Grundlage beruht. Zur Bestimmung wurde eine Versuchsreihe mit 5 Personen durchgeführt, denen über unterschiedliche Zeitdauer Eucerin unter Okklusivfolie auf-

geklebt wurde. Die Messungen erbrachten eine deutliche Erhöhung der Temperatur sowie Erniedrigung der Wärmeleitzahl im Sinne eines Abdeckeffekts. Daher wurde auch dieser zweite Korrekturfaktor zur Angleichung der Meßergebnisse herangezogen.
Die Hauptversuche wurden mit den Präparaten Decoderm I und Decoderm II sowie Betnesol-V-Creme durchgeführt. Für jedes Steroid standen jeweils 5 Versuchspersonen mit Chrom-, Kobalt- oder Nickelallergien zur Verfügung. Über eine unterschiedliche Zeitdauer hinweg wurde mit dem betreffenden Steroid vorbehandelt, anschließend das spezifische Allergen aufgetragen. Es sollte nun gezeigt werden, daß bereits nach kurzer Vorbehandlungszeit ein guter entzündungshemmender Effekt vorhanden ist, welcher auf die rasche Penetration des Steroids durch die Epidermis und die Wirkung im Bereich der mittleren und unteren Gefäße des Cornums zurückzuführen wäre.
Wie schon HEINECKE (S. 15) bemerkt, besteht nicht unbedingt ein Zusammenhang zwischen Vasokonstriktion und Entzündungshemmung. Es zeigt sich jedoch, daß bei beiden Wirkungsmöglichkeiten bereits nach 2 Stunden Vorbehandlung ein deutlich meßbarer Effekt aufgetreten ist, der jedoch andererseits auch über einen längeren Zeitraum (z.B. 24 Stunden) anhält . Die beste kombinierte Wirkung zeigte Decoderm I, das sowohl einen sehr schnellen Eintritt als auch eine gute Kontinuität des therapeutischen Effekts aufwies.
Anhand der grafischen Darstellung der Meßergebnisse kann man erkennen, daß das Decoderm I hinsichtlich der Vaso-

konstriktion sowohl im Bereich der T-Verminderung als auch der WZ-Verlängerung in den ersten 2 Stunden nach Auftragen bereits nahezu die maximale Wirksamkeit erreicht. Dies spricht für eine sehr hohe Penetrationsgeschwindigkeit des Steroids. 6 Stunden nach Auftragen des Präparates besteht eine fast unverminderte Wirksamkeit hinsichtlich der Vasokonstriktion. Die errechnete reine Entzündungshemmung des Decoderm I zeigt ebenfalls schon nach 2 Stunden eine nahezu maximale T-Verminderung und WZ-Verlängerung, welche wie die Wirksamkeit der Vasokonstriktion in den folgenden Stunden unvermindert anhält. Berücksichtigit man die fehlende Systemtoxizität dieses Präparates, so erfüllt es den schon früher angeführten Standard für lokal wirksame Steroide nach FELDMANN und MAIBACH in idealer Weise.

Die beiden anderen Präparate, Betnesol-V-Creme und Decoderm II, zeigen hinsichtlich der kombinierten Wirkung eine ähnliche Verhaltensweise, wobei der Effekt der Vasokonstriktion deutlich überwiegt. Das ist an der T-Verminderung und WZ-Verlängerung durch seine Vasokonstriktion zu erkennen. Im Vergleich zum Decoderm I zeigt sich auch hier ein schneller Anstieg der Wirksamkeit in den ersten 2 Stunden nach Applikation sowie ein Persistieren dieser Wirkung über 6 Stunden. Differenzen zum Decoderm I zeigen sich jedoch in der reinen Entzündungshemmung, hinsichtlich derer nach 2 Stunden ein deutlicher Unterschied besteht, wobei auch in den folgenden Stunden die Wirksamkeit des erstgenannten Präparates nicht erreicht werden kann.

Diese beiden Präparate erfüllen also den oben genannten Index nicht in so guter Weise wie das Decoderm I. Wie schon früher erwähnt, benötigt man für die Therapie ein schnell permeierendes Depot-Topical mit fehlender Systemtoxizität. Das Decoderm I kann als solches eingesetzt werden, da es aufgrund seiner schnellen Permeation einen schnellen Wirkungseintritt bei akuten Ekzematisierungen garantiert, andererseits aber auch durch seinen hohen therapeutischen Effekt über mehr als 24 Stunden hinweg eine Vereinfachung der Applikation mit sich bringt. Dies ist bei der heutigen personellen Unterbesetzung von großer Bedeutung.

Aufgrund der feststehenden Methodik bezüglich der Messungen von Temperatur und Wärmeleitzahl als Korrelate der Durchblutungsverhältnisse im Cornium, welche durch allergische und toxische Reaktionen beeinflußt werden, scheint es möglich und notwendig, für alle wichtigen auf dem Markt befindlichen Steroide dem Index nach FELDMANN und MAIBACH heranzuziehen. Auf diese Weise könnten die für Klinik und Praxis gleichermaßen bedeutsamen Präparate bestimmt und der weiteren Verwendung zugeführt werden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Heinecke, F.: Prüfung verschiedener Corticosteroide im Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut
Inaug.-Dissert. Tübingen 1969

2. Haxthausen, H.: Some experiments with electrophoretic patch-tests
J. invest. Derm. 24 211-216 (1955)

3. Haensch, R.: Dermatotherapeutische Gesichtspunkte bei der äußeren Cortison-Anwendung
Fette, Seifen-Antrichm. 61 989-993 (1959)

4. Wilbrandt, W.: Physiologie und Pharmakologie der Corticosteroide
Dtsch.Med.J. 1960: 277-282

5. Boes, M.: Zur experimentellen Prüfung gelöster Steroide auf der Haut
Inaug.-Dissert. Tübingen 1969

6. Kohler, H.-G.: Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Berücksichtigung der Grundlage
Inaug.-Dissert. Tübingen 1969

7. v. Bistram, W.: Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Therapie akuter Dermatosen mit Corticoiden
Inaug.-Dissert. Tübingen 1971

8. Hoppe-Seyler, G.: Lokale Therapie mit Glukocorticoiden
Ärztliche Praxis XX. Nr. 79, S. 3578-3582

9. Lücker, P., Nowak, H., Stüttgen, G., Werner, G.: Penetrationskinetik eines Tritium markierten 9a-Fluor-16-methylenprednisolonesters nach epicutaner Applikation beim Menschen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 27-29 (1968)

10. Blank und Schenplein: The effect of Water on the Physical Characteristics of Cornified Tissues Vortrag: VIII International Congress of Dermatology, Munich, Germany (1967)

11. Scoggins, R.B. und Kuman, B.: J. Invest. Derm. 45, 347-355(1965)

12. Hopsu-Havu, V.K. and Thohimaa, P.: Quantitativ and Radioautographic Studies on the Penetration Kinetics of 9a-Fluoro-16-methylene-prednisolone-21-acetate-7-T in Human skin

13. Greiling, H.:, Gahlen, W., Rause, H.: Zur Penetrationskinetik von Tritium- markierten 9a-Fluor-16-methylen-prednisolonester im Bereich der Haut. Arch.Klin.exp.Derm. 236, 8-14 (1969)

14. Scott, A., Kalz, F.: The penetration and distribution of C14-hydrocortisone in human skin after its topical applikation J.invest.Derm. 52, 521-527 (1969)

15. Malkinson, F.D.: Studies on the Percutaneous absorption of C14-labeled steroids by use of gas-flow cell J.invest.Derm. 31, 19-28 (1958)

16. Feldmann, R.J., Maibach, H.J.: The penetration of radiolabeled hydrocortisone in human skin in vivo XIII. Congr.Intern.Dermatologie 1967, Vol I, pp 186 to 187

17. Tronnier, H.: Über die experimentelle Prüfung von entzündungshemmenden Steroiden an der menschlichen Haut
Berufsdermatosen 8, 25-46 (1960)

18. Schönfeld, W. und Schneider, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

19. Kleine-Natrop, H.E.: Hauttemperatur und Hautthermometrie in: Gottron, H.A. und Schönfeld, W., Dermatologie und Venerologie Bd. I/1
G.Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961

20. Hette, H.J. und Wurbs,M.: Wärmeleituntersuchungen an der menschlichen Haut unter dem Einfluß von Ultraviolett- und Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 122 300-310 (1963)

21. Tronnier, H.: Vergleich zwischen der Vasokonstriktorischen und antientzündlichen Wirkung verschiedener Corticosteroide
XIII. Congressus Intern. Dermatologiae - München 1967

Decoderm I ist die jetzt im Handel befindliche Decoderm Creme mit der Cremegrundlage IX a folgender Zusammensetzung:

1. Polyoxyäthylensorbitanfettsäureester (HLB-Wert: 15,6)
2. Cetylstearylalkohol
3. Glycerinmonofettsäureester
4. Propylenglykol
5. Paraffinkohlenwasserstoffanteile
6. gesättigtes Neutralöl in Form von Miglyol(R)
7. feindisperse Kieselsäure in Form von Aersil (R)
8. Wasser ca. 40%

Decoderm II besteht aus einer Cremegrundlage, die nach der Rezeptur des 3. Nachtrages DAB 6 für Unguentum alkoholae lanae erstellt wird.

Herrn Professor Dr. W. Schneider danke ich dafür, daß ich in seinem Hause diese Arbeit durchführen konnte.

Für die Überlassung des Themas, die stets verständnisvolle und hilfreiche Unterstützung sowie für ermutigenden Zuspruch danke ich Herrn Professor Dr. Hagen Tronnier ganz herzlich.

Lebenslauf

Am 6. Mai 1945 wurde ich, Kuno Reinhold Weise, in Tübingen als Sohn des Dr. med. Otto Weise und seiner Ehefrau Brigitte, geb. Schultz, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Esslingen/Neckar sowie Ebingen schloß ich meine Schulzeit 1964 mit dem Abitur im Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium Ebingen ab.

Von 1964 - 1966 verbrachte ich meine Wehrdienstzeit in München.

Ab Mai 1966 begann ich dann mit dem Medizinstudium in Tübingen, wo ich 1967 das Vorphysikum, 1968 das Physikum und am 1.2.1972 das Medizinische Staatsexamen ablegte.